

**Einfluß der gesättigten Fettsäuren
von C₂-C₂₀ auf die Cholesterin- und
Fettsynthese der Leber**

Taghi Eskandary

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Einfluß der gesättigten Fettsäuren
von C₂-C₂₀ auf die Cholesterin- und
Fettsynthese der Leber**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Taghi Eskandary
aus Teheran

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan: Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Dez. 1962



Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Professor Dr. W. Seitz in der Zeit von April 1960 bis November 1960 im Isotopenlabor der Universitätspoliklinik München ausgeführt.

Für die Stellung des Themas, sowie für die tatkräftige Unterstützung während der Durchführung der Arbeit möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. W. Seitz herzlich danken.

Frau Dr. Dr. V. von Brandt, Leiterin des Isotopenlabors, möchte ich auf diesem Wege für Rat und Hilfe, die sie mir bei dieser Arbeit zuteil werden liess, meinen Dank aussprechen.

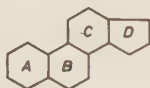
INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	7
METHODIK	21
DISKUSSION	26
ZUSAMMENFASSUNG	50
LITERATUR	51
LEBENS LAUF	53

E I N L E I T U N G

GESCHICHTE UND WESEN DES CHOLESTERINS

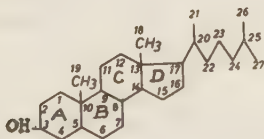
Cholesterin gehört zu der grossen Gruppe der Steroide, zu der auch Gallensäuren, antirachitische Vitamine, einige Saponine und Alkaloide und Steroidhormone gehören. Alle diese Substanzen können in ihrer Struktur auf das Steran (Cyklopentanoperhydrophenanthren) zurückgeführt und durch eine Vielfalt an Substitutionen, durch die Einführung von Doppelbindungen, sowie durch die Öffnung von Ringen umgewandelt worden:



Sterangerüst

Das Cholesterin ist einer der ältesten Vertreter der Steroide (1) und wurde zuerst um 1769 von POULLETIER DE LA SALLE und vor 1775 unabhängig von ihm von CONRADI in Jena (2) aus Gallensteinen isoliert; daher stammt auch der volkstümliche Name "feste Galle". CHEVREUL erkannte, dass es sich um einen unverseifbaren Alkohol handelt und gab ihm 1815 den Namen Cholesterin. BERTHELOT wies eine unveresterbare Hydroxylgruppe nach und prägte die anglo-amerikanische Benennung Cholesterol.

Mit der chemischen Struktur beschäftigte sich zuerst REINITZER. Er stellte die korrekte Summenformel $C_{27}H_{45}OH$ auf. An der Aufklärung der Strukturformel beteiligten sich vor allem WINDAUS, DIELS, ROSENHEIM, KING, WIELAND und DANE. Das Cholesterin ist 3 (β)-Oxycholesten ($\Delta^{5,6}$) BC, CD-Trans, ein ungesättigter, einwertiger, azyklischer, sekundärer Alkohol, der gut kristallisiert und optisch aktiv ist:



ROSENHEIM-WIELAND'sche Strukturformel

Cholesterin ist in Wasser und Salzlösungen unlöslich, in Seifenlösungen oder Lösungen gallensaurer Alkalisalze schwer und in Fettlösungsmitteln gut löslich. Die Doppelbindung im Molekül lässt sich durch Bromierung nachweisen.

Smp. 148°C, $[\alpha]_D = -36^\circ$ in Chloroform (3).

Qualitativ wird Cholesterin nach der Farbreaktion von LIEBERMANN-BURCHARD mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure nachgewiesen (4). Die Methode hat jedoch eine Fehlergrenze von $\pm 2\%$, d.h., dass nur 68 % aller Normalwerte von 240 zwischen 200 und 290 liegen.

Quantitativ bestimmt man es am Besten mit Digitonin nach der in der Methodik beschriebenen Art. Es entsteht ein unlöslicher, weisser Niederschlag von konstanter Zusammensetzung, der entweder gewogen oder dessen Radioaktivität wie in unserem Fall gemessen wird, wenn das Cholesterin C^{14} -markiert vorliegt.

Cholesterin kommt in Verbindung mit Lipoproteinen, als Fettsäure-ester und in freier Form in wohl allen tierischen Zellen vor, ins besonders hoher Konzentration im Nervengewebe, Blut, in der Gehirnsubstanz und in den Gallensteinen. Fischtran ist sehr reich an Cholesterin. In Pflanzen wurde weder Cholesterin noch eines seiner Derivate (Zoosterine) nachgewiesen, ebenso in den Bakterien.

Das Gesamtcholesterin des Serums beim Menschen schwankt unter physiologischen Bedingungen zwischen 140 und 200 mg/100 ml. Davon sind 60-70 % verestert.

Die tägliche Neubildung von Serumcholesterin wurde von I. M. LONDON und D. RITTENBERG zu 546 mg bestimmt.

Cholesterin lässt sich leicht aus Gallensteinen und Rindergalle (5) selbst herstellen.

Halbwertszeiten des Cholesterins im Körper:

Substanz	Organismus	Verwendete Substanz	t/2
Serumcholesterin	Mensch	D_2O	8 Tg ⁴
Lebercholesterin	Ratte	C^{14} -Acetat	6 Tg ⁴
Gesamtcholesterin	Maus	D_2 50	15-22 Tg ⁵

(I. M. LONDON und D. RITTENBERG)

CHOLESTERINRESORPTION, - ABBAU UND -AUSSCHIEDUNG

JANKAU beobachtete als Erster, dass nur wenige, für den Stoffwechsel bedeutungsvolle Sterine, wie Cholesterin, Dehydrocholesterin und Cholestenon im Körper resorbiert werden. MÜLLER erkannte 1915, dass das im Darm resorbierte Cholesterin auf dem Lymphwege transportiert wird, da er in den Darm eingebrachtes markiertes Cholesterin praktisch quantitativ in der Ductusthoracicus-Lympe wiederfand. Es zeigte sich, dass unabhängig von der aufgenommenen Form ein konstantes Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin in der Lympe nachweisbar ist. Er wies auch an Hand von Tierversuchen nach, dass eine normale Pankreas- und Gallensekretion für die Resorption vorhanden sein muss. Aber erst nach dem Aufkommen der Isotopentechnik konnten diese Ergebnisse weiter ausgewertet werden. Im Gegensatz zu früheren Vorstellungen kann es heute als gesichert gelten, dass nur fries Cholesterin resorbiert wird (6). -

Im Darmlumen liegt ein Pool aus freiem und verestertem Cholesterin endogenen und exogenen Ursprungs vor. Durch die Esterasen des Lumens, besonders der Pankreasesterase wird das veresterte Cholesterin frei (7), d. h. es werden nur solche Ester resorbiert, die im Dünndarm hydrolytisch gespalten werden können. Die Geschwindigkeit ihres hydrolytischen Angriffes hängt wie TREADWELL und SWELL zeigten, von der Kettenlänge des Cholesterinesters und von der chemischen Konfiguration der Fettsäure ab (8).

Zusammen mit Fettsäuren, Gallensalzen und vielleicht auch Esterasen wird das freie Cholesterin in die Darmwand eingeschleust. Hier vermischt es sich mit dem endogenen Cholesterinpool und wird beim Überschreiten einer Grenzkonzentration in die Lympe gebracht.

Gleichzeitig fliesst ein permanenter, schwacher Strom freien Cholesterins mit ab, der notwendig ist, um die aus Fetten, Phospholipoiden und Cholesterinestern bestehenden Chylomikronen zu bilden.

Die grösste pro Tag resorbierbare Cholesterinmenge liegt bei 2 gr., entscheidend dabei ist allerdings die Form, in der das Cholesterin verabreicht wird; grössere Fettmengen, besonders Neutralfette und Gallensalze in der Nahrung begünstigen z. B. die Resorption.

Die pflanzlichen Sterine sind unresorbierbar, ebenso Allocholesterin und die beiden Hydrierungsprodukte des Cholesterins Dihydrocholesterin und Koprosterin.

Die Grösse des endogenen Cholesterin-pools in Leber und Blut beträgt ca. 13,5 gr. Das Maximum der Resorption wird, wie aus Untersuchungen mit Isotopenmaterial geschlossen wurde, nach 6-8 bzw. 3-5 Std. beobachtet. Erhebliche Mengen an radioaktivem Material lassen sich noch nach 24 bis 48 Std. nach Verabfolgung in der Darmwand nachweisen.

Wie die Resorption ist auch der Abbau des Cholesterins ein komplexes Geschehen. Als Substrat der metabolischen Prozesse hat man endogen gebildetes und exogenes Cholesterin aufzufassen. Ihr Abbau führt zu so unterschiedlichen Endprodukten wie Gallensäuren, Koprostanol, Steroidhormonen, Fettsäuren und Leberglykogen. Ausserdem wird ein nicht unerheblicher Teil des Cholesterins unverändert durch die Galle (2 gr. pro Tag) oder den Darm (150 mg. pro Tag) ausgeschieden.

Ein grosser Teil des Cholesterins im Darmlumen wird wieder resorbiert, ein Teil wird unverändert ausgeschieden, ein weiterer Teil erleidet durch die Darmflora Um- und Abbauvorgänge. Es besteht kein Zweifel, dass die Leber aus Cholesterin gallensäureähnliche Abwandlungsprodukte bilden kann. Es ist aber kein Beweis erbracht, dass diese mit den physiologischen identisch sind.

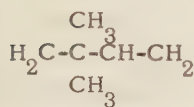
Mit dem Urin verlassen täglich 1-10 mg. den Organismus. Die Ausscheidung des Cholesterins durch die Haut beträgt zwischen 0,1 und 0,2 gr., wobei neben der Ausgangssubstanz 7-Dehydrocholesterin und Lanosterin nachgewiesen werden konnte (9).

CHOLESTERINBIOSYNTHESE

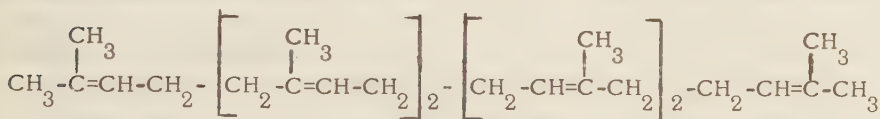
BLOCH, FOLKERS und LYNEN haben die endogene Cholesterinsynthese weitgehend aufgeklärt, wenn auch noch einige Details offen sind (10). D. RITTENBERG und R. SCHOENHEIMER konnten durch ihre Versuche mit D_2O bei Mäusen nachweisen, dass Cholesterin im Organismus durch Biosynthese entsteht, und wir wissen heute, dass der Warmblüterorganismus in jeder wachsenden Zelle u.a. in der Haut, Aorta, Nebennieren und Darm, besonders aber in der Leber Cholesterin synthetisiert. Das Gehirn ist zwar reich an Cholesterin, es wird aber beim Erwachsenen keines mehr synthetisiert (11).

RUZICKA erkannte 1922, dass das Cholesterin und alle anderen Steroide zu einer grossen Klasse von Naturstoffen mit dem gemeinsamen Bauelement Isopren gehört, die ausserdem die Carotinoide, die pflanzlichen

Terpene und den Kautschuk umfasst. Dies wird besonders deutlich, wenn man die Struktur des Isoprens mit der des Squalens, der ersten Vorstufe des Cholesterins vergleicht (12):



Isopren



Squalen

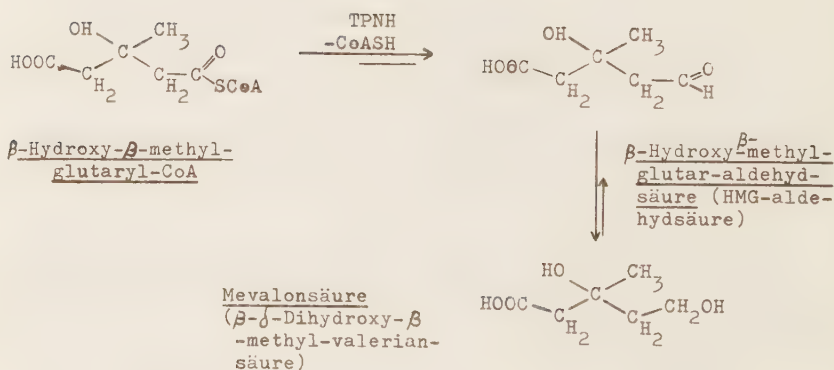
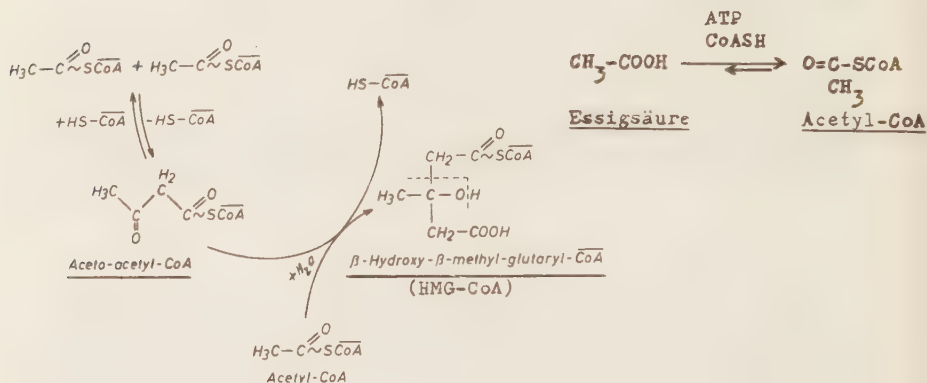
1937 konnten SONDERHOFF und THOMAS den ersten Nachweis erbringen, dass die Cholesterinsynthese, wie auch die der Fettsäuren von aktiviertem Azetat ausgeht, aber die Synthesewege trennen sich schon in den Anfangsstadien. Heute weiss man, dass alle Substanzen als Ausgangsstoffe für das Cholesterin in Frage kommen, die in vivo leicht Azetat liefern können, wie Vinyllessigsäure, Crotonsäure, Acetoin und Orsellinsäure (R. O. BRADY, J. RABINOWITZ, J. v. BAALen und S. GURIN) (13),

BLOCH wies etwas später nach, dass zwar alle 27 C-Atome des Cholesterins aus der Essigsäure stammen, aber die beiden Kohlenstoffatome des Azetats nicht gleichmässig eingebaut werden. H. K. LITTLE und K. BLOCH machten Versuche mit $\text{C}^{14}\text{H}_3\text{C}^{13}\text{OONa}$ und es ergab sich, dass 15 C-Atome aus der Methylgruppe und 12 aus der Carboxylgruppe in das Cholesterin übergehen. Man kann sich dies dadurch erklären, wenn man annimmt, dass das Squalen aus isoprenartigen Vorstufen gebildet wird, von deren 5 C-Atomen drei aus Methyl- und zwei aus Carboxylgruppen stammen.

Das erste Syntheseprodukt in der langen Cholesterinsynthesereihe ist das Aceto-acetyl-CoA, zu dem zwei Moleküle aktivierte Essigsäure (Acetyl-CoA) zusammentreten.

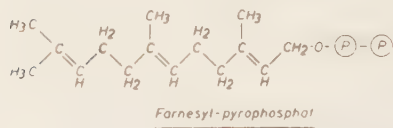
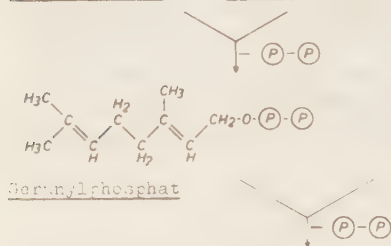
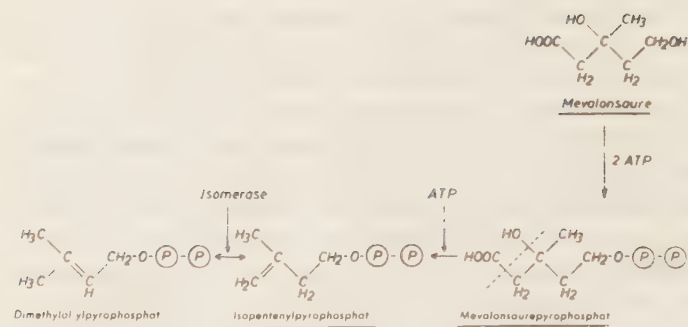
LYNEN konnte beweisen, dass ein drittes Acetyl-CoA als Verzweigung, ganz analog der Bildung von Zitronensäure aus Oxalessigsäure und Acetyl-CoA, ankondensiert wird. Die entstehende Säure, die β -Hydroxy- β -methyl-glutarsäure, trägt noch eine CoA-Gruppe, die reduzierend abgespalten wird. Aus der Carboxylgruppe wird unter Verbrauch von

(TPNH + H⁺) eine Alkoholgruppe. Es ist eine wichtige Substanz der Isoprenoidsynthese, die Mevalonsäure (3-Hydroxy-3-methyl-pentano-5-lakton) entstanden.

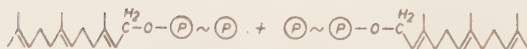


Bevor die Melvalonsäure zu höheren Verbindungen zusammentritt, wird sie phosphoryliert, wobei in zwei Stufen unter Verbrauch von zwei ATP das Phyrophosphat entsteht.

In einer komplexen Reaktion, deren genauer Verlauf noch nicht bekannt ist, wird H_2O und CO_2 abgespalten. Hierzu ist wieder ATP erforderlich. Es entsteht Isopentenylpyrophosphat (LYNEN), das, wie man aus der Formel ersieht, dem Isopren sehr nahe steht, und als aktives Isopren bezeichnet wird (durch Abspaltung von Pyrophosphat geht es in das Isopren über). Dieses geht nun eine Kettenreaktion ein, die mit einer enzymkatalysierten Umlagerung eines Moleküls zur Δ 2,3-Verbindung gestartet wird und dann über eine C_{10} -Verbindung zu einem Polymeren aus 3 C_5 -Einheiten (Parnesylpyrophosphat) führt. Von hier aus kann die Kettenreaktion entweder zum hochpolymeren Kautschuk oder zu C_{20} -Einheiten weitergehen, oder sie wird durch eine Kopf-anKopf-Kondensation von zwei C_{15} -Einheiten abgelöst, die direkt zu der wichtigen C_{30} -Verbindung (14) Squalen führt, dessen genaue Strukturformel schon sehr früh von HEILBRONN, KAMM und OWENS aufgeklärt wurde. Squalen wurde zuerst aus Haifischerleber isoliert und kommt auch bei Säugetieren in kleiner Menge vor.



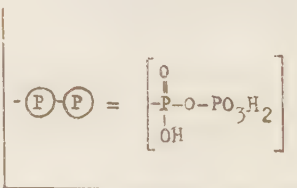
Isoprenoid-Lipide



2 Farnesyl-pyrophosphat



Squalen C₃₀H₅₀

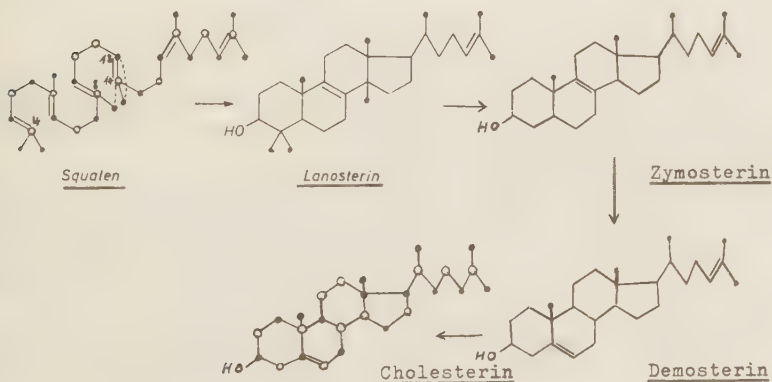


Aus dieser räumlichen Lage des Squalengerüstes erfolgt die Zyklisierung zum Steranskelett, die durch aktivierten, molekularen Sauerstoff eingeleitet wird, und wobei als Katalysator das als "Aqualen-Oxydocyclase" bezeichnete Enzym mitwirkt.

Warum überhaupt gerade diese Faltung des Squalens sich einstellt und gerade dieses Ringsystem gebildet wird, wissen wir nicht. Es ist anzunehmen, dass das Squalenmolekül durch die Struktur der Enzymproteine in dieser Stellung fixiert wird. Dass es sich beim Squalen um eine Vorstufe des Cholesterins handeln muss, konnten in vivo R.C. LANGDON, G. POPJAK und K. BLOCH nachweisen, indem sie C^{14} -Squalen an Ratten verfütterten und bereits nach sehr kurzer Zeit 15 % des aktiven Kohlenstoffs im Cholesterin der Tiere finden.

RUZICKA erkannte, dass das Lanosterin ($C_{30}H_{50}O$) das erste fassbare Folgeprodukt ist (15). Zur Oxydation wird O_2 herangezogen, ausserdem verändern zwei Methylgruppen ihre Stellung: die von C_{14} wandert nach C_{13} , die von C_8 nach C_{14} .

Nach Verlust dreier Methylgruppen durch fermentative Oxydation zu CO_2 entsteht Zymosterin (Cholesta-8 (9), 24 dien-3- β -ol), dass dann, wahrscheinlich über Demosterin in Cholesterin übergeht (16). Auf anaerobem Wege konnte keine Umwandlung von Lanosterin in Cholesterin beobachtet werden.



- Kohlenstoff aus der Methylgruppe der Essigsäure
- derjenige aus der Karboxylgruppe

Der Aufbau von Squalen und Sterinen (Lanosterin bzw. Cholesterin) erfolgt im Tierkörper ausserordentlich schnell. Schon zehn Minuten nach interperitonealer Injektion von radioaktivem Acetat konnte in Rattenleber Squalen und Lanosterin nachgewiesen werden. Nach 75 Minuten war die Hauptmenge des radioaktiven Kohlenstoffs im neugebildeten Cholesterin nachweisbar.

Die Grösse der Synthese wird von Alter und Gewicht der Versuchstiere stark beeinflusst. Auch die Menge des bereits vorhandenen Cholesterins spielt eine Rolle insofern, als hohe Cholesterinkonzentrationen die weitere Synthese hemmen. Unter bestimmten Bedingungen kann auch starker CoA-Mangel die Cholesterinsynthese behindern.

Über die Lokalisierung der Cholesterinbildung in der Zelle ist man durch neueste Untersuchungen von BUCHER und McGARRAHAN unterrichtet (17): die Mitochondrien sind an der Reaktion nicht beteiligt. Die Biosynthese vollzieht sich in der Fraktion der Mikrosomen und den löslichen Eiweissanteilen der Homogenate, wobei es für den Erfolg wesentlich ist, dass beide Anteile zusammenwirken. Im frischen Zustand enthält die lösliche Eiweissfraktion der Zellen in Kombination mit den Mikrosomen sämtliche für die Synthese von Squalen oder Cholesterin aus Mevalonsäure nötigen Faktoren. Auch Hefezellen sind in der Lage, Squalen aus dargebotennem Acetat zu synthetisieren.

BEDEUTUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Cholesterin ist in seiner Stellung als Ausgangssubstanz für die Synthese einer Reihe von Wirkstoffen, wie Steroidhormonen einerseits und 7-Dehydrocholesterin (Provitamin D₃) andererseits wichtig.

Das Cholesterin kein unentbehrliches Nahrungsmittel ist beweist, dass es im Körper synthetisiert werden kann. Junge, wachsende Hunde bilden etwa 40 mal mehr Cholesterin, als sie mit dem Futter zugeführt bekommen. Legende Hennen oder Enten legen in ihren Eiern wesentlich mehr Cholesterin ab, als sie mit der Nahrung aufnehmen (18).

Die Cholesterinsynthese in der Leber wird durch mannigfaltige Faktoren reguliert. Ausser dem Ernährungszustand und der Art der Ernährung sind endokrine Faktoren beteiligt. Durch das Fasten wird die Cholesterinsynthese in der Leber beträchtlich herabgesenkt. In der letzten Zeit wird der Einfluss der Nahrungsfette auf den Cholesterinstoffwechsel, insbesondere auf den Serumcholesterinspiegel des Menschen erörtert, ohne dass bis-

lang eine Klärung der beteiligten Mechanismen möglich war.(19). KEYS und seine Mitarbeiter weisen aber darauf hin, dass der Anstieg des Serumcholesterins zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr weitgehend dem Fettkonsum der entsprechenden Bevölkerung parallel geht (in Japan sind 8 % der Gesamtkalorien Fette, in Italien und Spanien 20-22 %, in Schweden und der USA 38-41 %). Auch Beobachtungen an Bevölkerungen, die vorübergehend fettarm ernährt wurden, schliessen sich hier an. So fiel der mittlere Cholesterinspiegel bei der deutschen Bevölkerung in den Jahren unmittelbar nach dem Krieg, stieg aber inzwischen wieder an. Viel Cholesterin fand man auch bei ausgesprochen fettsüchtigen Patienten (20). Dies deckt sich auch mit den Untersuchungen von GENNES, MAHOUDEAU und LAUDAT, die hohe Cholesterinwerte bei Patienten mit Cushing-Syndrom fanden.

Der Cholesterinstoffwechsel steht aber auch im Zusammenhang mit der wichtigsten Alterskrankheit, der Arteriosklerose (7 Millionen Menschen sterben jährlich daran) und hat dadurch grosses Interesse gewonnen.

Bei Kaninchen liess sich durch Verfütterung oder Injektion von viel Cholesterin (0,5 gr. Cholesterin je Kaninchen und Tag), am leichtesten in Verbindung mit Neutralfett ein der menschlichen Arteriosklerose ähnliches Bild, mit Ablagerungen von Cholesterin in der Aorta und in den grossen Gefässen, die zu Verhärtungen, Elastizitätsverlust und Lichtungseinnengungen führen, erzwingen. Die Resorption von Cholesterin stockt, wenn Neutralfette in der Nahrung fehlen. Parallel mit den Cholesterinablagerungen in den Zellen geht dann auch eine erhebliche Erhöhung des Blutcholesterinspiegels

Die Angipathia diabetica, vermutlich eine Sonderform der Arteriosklerose, ist heute die häufigste Todesursache des Diabetikers. Die im diabetischen Organismus vermehrt vorkommende freie Acetessigsäure, die für die Fettsynthese, die von der aktivierten Acetessigsäure ausgeht, nicht verwendbar ist (die Cholesterinsynthese bedarf nur einer Aktivierung durch CoA bei der Bildung von Oxymethylglutarsäure), erklärt die vermehrte Cholesterinproduktion bei Diabetes. Dies gilt auch für die Gicht mit ihrer Gefährdung für Herzinfarkte.

Auch bei einigen anderen Krankheiten ist eine Veränderung des Cholesterinspiegels bemerkenswert. So kann er erhöht sein im Gefolge von Hyperlipämien, bei Krankheiten der Leber, wo nicht selten auch der Quotient zwischen freiem und verestertem Cholesterin zugunsten des Ersten verschoben ist, bei Myxödem (verminderte Cholesterinsynthese) und bei sog. familiären hypercholesterinämischen Xanthomatosen. Hierbei kommt es durch den hohen Spiegel des Cholesterins im Plasma zu vermehrtem Einstrom von Cholesterin in bestimmte Zelltypen mesenchymaler Herkunft.

Diese Zellen sind nur begrenzt in der Lage, das einmal aufgenommene Cholesterin wieder abzugeben und dadurch gezwungen, Substanz zu speichern. Als Folge dieser Speicherung entsteht eine typische, vacuoläre Veränderung der Zellstruktur, die gewöhnlich als Schaumzelle oder Xanthomzelle bezeichnet wird. Anhäufungen solcher Xanthomzellen bilden sog. Xanthome, die vor allem in der Haut und unter der Intima der grossen Gefässe beobachtet werden.

Die Schüller-Christiansche Krankheit (21) und einige andere, chronisch entzündliche oder neoplastische Prozesse sind durch hohe intrazelluläre Cholesterinesterkonzentrationen, und zwar in Zellen reticuliphystocytärer Herkunft, gekennzeichnet. Die in ihnen beobachtete Cholesterinüberproduktion dürfte einen Rückfall der Mesenchymzellen in embryonale Potenzen darstellen.

Bei Tierversuchen (22) (Anitschkow) kam es 1913 bei oraler Zufuhr von grossen Cholesterinmengen zu einer vermehrten Cholesterinresorption, die sich nicht nur in Hypercholesterinämie, sondern auch in Cholesterinablagerungen in verschiedenen Organen, vor allem in Leber, Niere, Lunge und Milz zeigte. Die Erhöhung des Organcholesterins besteht fast ausschliesslich aus Estern, so dass auch die normale Relation zwischen freiem und gesamtem Cholesterin verändert ist.

Durch gewisse Substanzen kann erreicht werden, dass das Verhältnis zwischen Zell- und Plasmacholesterin verschoben wird. Auch wird seit langem versucht, die Cholesterinerhöhungen zu vermeiden oder schon eingetretene Erhöhungen oder Ablagerungen wieder abzubauen.

Es wurden schon eine ganze Anzahl von Substanzen erprobt, doch meist nur mit geringem oder nicht anhaltendem Erfolg. Falls z.B. Diäten, die arm an Cholesterin und überhaupt arm an Fett sind, gegeben werden, nehmen die markomolekularen Lipide im Blut stark ab. Es ist wahrscheinlich, dass Substanzen, welche die Kolloidstabilität der Lipoproteide erhöhen, der Ablagerung von Cholesterin in der Aorta entgegenwirken. Hierzu gehören vermutlich die Steroidhormone und Phosphatide. WILHELM TRENDLENBURG zeigte, dass offensichtlich nur das exogen eingeführte Cholesterin für die Entstehung der Arteriosklerose verantwortlich ist, obwohl es mengenmässig gegenüber dem durch Biosynthese im intermediären Stoffwechsel entstandenen völlig zurücktritt.

Die Cholesterinaufnahme mit der Nahrung kann innerhalb weiter Grenzen stark schwanken. Bei streng vegetarischen Diätformen ist sie gering und beträgt weniger als 0,1 gr. im Tag. Beim Verzehr cholesterinreicher Nahrungsmittel (Eier, Leber, Gehirn) kann sie auf über 1 gr. je Tag ansteigen. Normalerweise schwankt das Cholesterinangebot zwischen

0,3 und 0,9 gr. Bei der Therapie der Hypercholesterinämie sind die Nahrungsfette in Form von pflanzlichen Ölen, vor allem Erdnuss- und Sonnenblumenöl zu geben, tierische Fette mit Ausnahme des ungehörteten Fischfettes zu meiden.

Die Leber kommt sowohl als Ort der Bildung, als auch der Ausscheidung des Plasmacholesterins in Frage und die Resorption des Cholesterins aus dem Darm ist von der Anwesenheit gallensaurer Salze abhängig (23). Na-Dehydrocholat, -Glykocholat, und -Taurocholat konnten die Cholesterinsynthese stark hemmen. Auch die pflanzlichen Sterine (24) (Phytosterine wie z.B. das Sitosterin) haben einen deutlich senkenden Einfluss. (pflanzliche Fette sind cholesterinfrei). Man führte diese Hemmung darauf zurück, dass die Phytosterine nicht resorbiert werden können und die Senkung des Cholesterinspiegels auf einer vermehrten Ausscheidung oder einer verminderten Resorption beruhte (SCHÖNHEIMER, PETERSON) (25).

Vera v. BRAND und W. SEITZ zeigten, dass Nicotinsäureamid und Nicotinsäure ebenfalls die Fettsäure- und Cholesterinsynthesefähigkeit der Leber stark herabsetzen (26). STEINBERG und FREDRICKSON konnten mit Phenyl-äthyl-essigsäure bei Ratten und Menschen eine Hemmung bis auf die Hälfte des Kontrollwertes erzielen.

Wenn man die Literatur über die verschiedenen Faktoren, die Einfluss auf den Cholesterinstoffwechsel haben, betrachtet, findet man viele Arbeiten, die einander noch mehr oder weniger widersprechen. Es treten vermutlich bei den einzelnen Forschergruppen noch viele relevante Faktoren auf, die sich u.U. verschieden zeigen und deshalb nicht genügend in Betracht gezogen werden konnten oder von denen wir noch gar nichts wissen.

Besonders deutlich zeigt sich dies bei den Unterschieden, die gesättigte, einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren auf den Cholesterinstoffwechsel ausüben.

HEGSTED fand bei seinen Versuchen mit männlichen Ratten bei Verfütterung von einfach ungesättigten Fettsäuren einen Anstieg des Cholesterinspiegels, während ihn gesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren reduzierten, wobei die gesättigten Fettsäuren $1/5$ so aktiv waren, wie die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (27). Dagegen stellte SCHRÄDE fest, dass zwar mehrfach ungesättigte Fettsäuren den Blutcholesterinspiegel senken, einfach ungesättigte und gesättigte Fettsäuren ihn aber wieder ansteigen lassen. Gehärtete Pflanzenfette erhöhen ebenfalls das Blutcholesterin, während die Öle und Trane von Fischen und Seehunden mit vorwiegend essentiellen Fettsäuren cholesterinsenkend wirken.

HENNING und SCHÖN erklären sich die hemmende Wirkung der Polyensäuren auf den Cholesterinspiegel durch eine Verringerung des Neutralfettgehaltes, wodurch die Löslichkeitsverhältnisse für Cholesterin verschlechtert werden, so dass es nicht mehr wie bisher transportiert werden kann. In der Leber kam es dagegen zu einer Steigerung der Cholesterinsynthese (bis um eine Zehnerpotenz) (28).

Chr. SUND (29) konnte in unserem Labor cholesterinsynthesehemmende Wirkungen auf die Leber mit gesättigten und 1-fach, 2-fach, 3-fach und 4-fach ungesättigten Fettsäuren erreichen, wobei die maximale Hemmung von Palmitinsäure 49 %, von Erucasäure 29 %, von Linolsäure 12 %, von Lonolensäure 9 % und von Arachidonsäure 35 % des Ausgangswertes betrug.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es nun, unter Laborbedingungen festzustellen, in wie weit die verschiedenen gesättigten Fettsäuren von C_2 bis C_{20} im Stande sind, die Cholesterinsynthese in der Leber zu beeinflussen und in wie weit sich hierbei Unterschiede feststellen lassen.

Es steht uns ein aus Taubenleber präpariertes Fermentsystem zur Verfügung, das nach den Angaben von Bucher (30) fähig ist, mit Hilfe der löslichen Enzymteile Cholesterin zu synthetisieren. Um das bereits vorher in der Leber enthaltene Cholesterin von dem neu synthetisierten unterscheiden zu können, wurde radioaktiv markiertes $Na-C^{14}$ -Acetat als Ausgangssubstanz verwendet, aus dem C^{14} -markiertes Cholesterin aufgebaut und nach Isolierung im Geiger-Müller-Zählrohr gemessen wurde.

M E T H O D I K

Zur Durchführung der Versuche verwendeten wir ausschliesslich Lebern junger (6 bis 9 Monate) und gut mit Kohlehydraten (Weizen) ernährter Tauben, da diese infolge der hohen Aktivität des acetataktivierenden Enzymsystems in grösserem Umfang freies Acetat zu Cholesterin und höheren Fettsäuren aufzubauen vermögen. Hingegen Versuche an Enzymsystem von sogenannten Hungertauben zeigen eine stark verminderte Cholesterin- als auch Fettsäuresynthese gegenüber normal ernährten Tieren. Aus dem eingesetzten Na-C¹⁴-Acetat werden ca. 15 % in vitro in Cholesterin und und höhere Fettsäuren (C₁₆ bis C₂₀) eingebaut. Makroskopisch veränderte Lebern (Fettlebern, Metastasen usw.) wurden nicht mit aufgearbeitet.

Um von vornherein die grosse Schwankungsbreite, die durch den verschiedenen Gehalt der Lebern an Enzymen und Fermenten entsteht, wenigstens etwas einzuschränken, verwendet man zweckmässig ein Gemisch von vier verschiedenen Lebern und erhält so einen Mittelwert.

Die Aufarbeitung folgte im Wesentlichen nach den Angaben von BRADY und GURIN (31).

A. IN-VITRO-VERSUCHE

a) Darstellung des Enzymsystems

Die Lebern werden sofort nach dem Töten der Versuchstiere von Blutgerinnsel und Bindegewebe gereinigt, auf Filterpapier getrocknet, grob zerkleinert und gewogen. Dann wird möglichst kurz in ca. 3 bis 4 Portionen in einem Potter-Elvehjem-Homogenisator mit einem Phosphat-Bicarbonat-Puffer vom pH-Wert 7,4 homogenisiert, wobei es zu einer weitgehenden Zerstörung der Zellwände kommt. Auf ein gr. Leber nimmt man zweckmässig 1,2 ml Pufferlösung, die sich wie folgt zusammensetzt:

81,3 ml	m/15	Na HPO ₄ ·2H ₂ O
18,2 ml	m/15	KH ₂ PO ₄
0,07 m		KHCO ₃ .

Alle Manipulationen werden bei 0° Celsius in Eiswasser durchgeführt, um die fermentativen Abbauvorgänge weitgehend zu unterbinden.

Das Homogenat wird in einer niedertourigen Kältezentrifuge bei 2000 Umdrehungen 45 Minuten zentrifugiert, um die Zellbestandteile zu entfernen, dekantiert und der Überstand auf 4/3 des Lebergewichts mit

demselben Puffer aufgefüllt. In einer hochoberigen Kältezentrifuge werden weitere 1 1/4 Std. bei 25000.g Umdrehungen zentrifugiert. Man hält als Überstand eine klare, rotbraune Flüssigkeit, die bei BRADY und GURIN als "supernatand fluid" (Abk. Sup) bezeichnet wird.

b) Inkubation

Diesem zellfreien, löslichen Enzymsystem werden in geeichte Warburg-Tröge von 25 ml Fassungsvermögen folgende konstante Co-Faktoren zugesetzt:

0,1 ml	Na-Citrat	0,01	m	(Endkonzentration)
0,1 ml	Mg-Chlorid	$6 \cdot 10^{-3}$	m	(Endkonzentration)
0,4 ml	1-C ¹⁴ -Acetat			
	(ca. 110000 Imp/Min)			
		0,008	m	(Endkonzentration)
2,4 ml	Sup. (entsprechend ca. 2 gr. Leber)			
<u>+ Fettsäuren je nach Versuchsansatz</u>				
konstantes Gesamtvolumen 3,0 ml, pH-Wert 7,4				

Die wirksamste Konzentration dieser Zusätze wurde in entsprechenden Versuchen ermittelt und stets beibehalten (31). Die verschiedenen Fettsäuren werden zweckmässig in einer Konzentration von 100 mg/10 ml abs. Alkohol gelöst, die entsprechende Menge als Erstes in die Warburgkölbchen einpipettiert, und der Alkohol bei einer optimalen Temperatur von 70°C im Wasserbad abgedampft. Erst wenn der ganze Alkohol, der als Fermentgift wirken und das Enzymsystem zerstören würde, völlig verdunstet ist, kann man die übrigen Zusätze zugeben. Auf diese Weise erhält man auch bei sehr kleinen Konzentrationen ein genaues Gewicht. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei 30°C im Warburg-Apparat aerob (Luft) oder nach einer 10 Minuten dauernden Begasung mit sauerstofffreiem CO₂ anaerob inkubiert. Der pH-Wert (7 %) soll während der drei Stunden dauernden Inkubation annähernd konstant bleiben; er ändert sich nur bei grösseren Mengen an Essig- und Buttersäure.

c) Isolierung des synthetisierten Cholesterins und der Fettsäuren

Nach der Inkubationszeit werden die Versuchsansätze mit 7 ml aqua dest. in 50 ccm Klbchen gespült und mit 5 ml 30 %iger alkoholischer KOH und 25 mg Palmitinsäure als Trägersubstanz bei gelindem Sieden unter Rückfluss 4 Std. verseift. Nach dem Erkalten füllt man mit Petrol-

äther (35-50°C) in einem 100 ccm Scheidetrichter um und setzt die Fettsäuren durch Ansäuern mit 18 %iger HCL bis zum Umschlag von Bromkresolgrün-Methylrot in Freiheit. Durch viermaliges Ausschütteln mit Petroläther werden Fettsäuren und Cholesterin aus dem Verseifungsgemisch extrahiert, auf dem Wasserbad eingedampft und jeder Versuchsansatz auf 10 ml aufgefüllt.

d) Bestimmung des neugebildeten Cholesterins

4 ml dieses Petrolätherauszuges werden zweckmässig im Reagensglas bis zur Trockne im Wasserbad eingedampft und in 4 ml Bloor-Lösung (3 Teile Spiritus 96 %ig mit Benzin vergällt/1 Teil Äther pa) gelöst. Diese Lösung wird mit 3 Tropfen 2n KOH alkalisiert und eine Stunde im Wasserbad bei 37°C verseift. Zur Verminderung der Selbstabsorption wurde im Gegensatz zu Hinkelman u. a. (32) um die Plättchenbeschickung möglichst dünn zu halten, kein inaktives Cholesterin dazu gegeben. Zur Trennung des Cholesterins von den Fettsäuren wird es mit einer 1 %igen Digitoninlösung in 50 %igem Alkohol gefällt. Es entsteht ein weisser, flockiger Niederschlag von Cholesterindigitonid, der nach 12-stündigem Stehen durch ein Filtriergerät für radioaktives Arbeiten der Firma Schott u. Gen, Mainz auf ein Papierfolterplättchen⁺⁾ abfiltriert und zur Entfernung der Fettsäuren und anderer unspezifischer Substanzen gut mit einem Aceton-Äther-Gemisch 1 : 1 nachgewaschen.

e) Bestimmung der Radioaktivität:

Die absolut trockenen Filter-Plättchen werden in Aluminiumschalen von 25 mm Durchmesser gelegt und in einem Methandurchflusszähler⁺⁺⁾ bei gleicher Spannung und gleichem Abstand zum Zählrohr gemessen. Die erhaltenen Impulse werden mit 2,5 multipliziert, und man erhält so die Aktivität des gesamten, in einem Auszug markierten Cholesterins.

Um die Ergebnisse untereinander vergleichen zu können, misst man ein Uranstandardpräparat und rechnet alle Messungen auf den Mittelwert 8000 Imp/Min. um. Die Aktivität wird demnach angegeben im Imp. mal 10⁴/Min. und pro Versuchsansatz.

⁺⁾ Papierfilterplättchen "selecta" der Firma Schleicher und Schüll, Nr. 566, Durchmesser 2,8 cm.

⁺⁺⁾ Methandurchflusszähler FH 51 der Firma Friesecke und Hoepfner, Erlangen-Bruck, 2 Zählrohre FH 512, Spannung 3450 V, Diskriminatorstellung 10.

Eine Selbstabsorption der Strahlen kann hier vernachlässigt werden, da die Schichtdicke bei allen Versuchen annähernd gleich ist (2-3 mg).

f) Bestimmung der synthetisierten Fettsäuren

Von dem Rest des unter c) beschriebenen Petrolätherauszuges werden nach der Methode von ENTENMAN et al. (33) je 4 Aluminiumplättchen, die mit einem saugfähigen Linsenpapier der Firma Rodenstock, München, belegt sind, à 1 ml gegossen und der Petroläther an der Luft vollständig verdunstet. Die Plättchen werden je eine Minute in einem Zählrohr mit dünner Glimmerbelegung (1 mg/cm^2) bei konstanter Spannung und gleichem geometrischen Abstand gemessen und ebenfalls der Mittelwert der vier Plättchen auf eine C^{14} -Standardfolie umgerechnet. Die erhaltenen Impulse werden mit 10 multipliziert und ebenfalls in $\text{Imp. mal } 10^4$ pro Minute und pro Versuchsansatz angegeben.

B. FÜTTERUNGSVERSUCHE

Darstellung des Enzymsystems:

Um in-vitro und in-vivo-Versuche vergleichen zu können, bekamen immer zwei gut gefütterte Tauben drei mal je 30 mg Fettsäuren, und zwar morgens, abends und morgens eine Stunde vor dem Schlachten, in einer Aufschlammung mit Wasser in den Kropf instilliert und ihre Lebern wurden wie bei den in-vitro-Versuchen aufgearbeitet.

C. ZEITKURVEN

Diese Versuche verlaufen grundsätzlich wie die vorher beschriebenen. Es wird lediglich nach 20, 40, 80 und 180 Minuten die Inkubation im Warburg-Apparat unterbrochen und gleich anschliessend verseift. Auf diese Weise erhält man einen genauen Verlauf der Cholesterin- und Fettsynthese.

VERWENDETE LÖSUNGEN

Na-Citrat	3,22 g /50 ml aqua bidest.
Mg-Chlorid	856 mg/50 ml aqua bidest.
Na-Acetat	2 mg wasserfreies Acetat/0,4 ml aqua bidest. ca. 110000 Imp/Min.

VERWENDETE REAGENZIEN

Na-Acetat (Carboxyl- C^{14}) Harwell, Radiochemical centre, England.

Fettsäuren der Firma Theodor Schuchardt, München.

Alle übrigen Reagenzien sind p. a. Präparate der Firma Merck.

DISKUSSION DER VERSUCHE

Bevor ich auf die Einzelbeschreibung der Versuche über die Cholesterinfettlebersynthese zu sprechen komme, scheint es mir unerlässlich, zunächst auf die Versuchsergebnisse der Fettsynthese von WOSCHÉE und HARTMANN hinzuweisen (34). Diese Versuche haben ergeben, dass die mittleren Fettsäuren am stärksten hemmen.

Es ist auffällig, dass die gleichen Hemmungs- und Steigerungsergebnisse bei den hier zu beschreibenden Versuchen über Cholesterin- und Fettsynthese nachgewiesen werden konnten, wie sie WOSCHÉE und HARTMANN schon in ihren Fettsyntheseversuchen feststellten.

Als Ausgangswert für Cholesterin- und Fettsynthese wurde 100 % angenommen. Nach Zusatz der Säuren sind die Cholesterin- bzw. Fettsynthesewerte errechnet worden. Diese Werte wurden in Berechnungstabellen aufgeführt.

Die Differenze vom Ausgangswert und dem entschwundenen Cholesterin- und Fettsynthesewert nach Zusatz der Säuren ergibt die prozentuale Hemmung oder Steigerung der Cholesterin- und Fettsynthese, deren Ergebnisse in Bewertungstabellen aufgestellt wurden.

Die Kurvendarstellungen zeigen in ihrem Verlauf die Beeinflussung der Cholesterin- und Fettsynthesen durch die Säuren in übersichtlicher Weise.

Es wurde nur eine bestimmte Zahl von Fettsäuren für die Auswertung verwendet, weil einige Säuren keine sicheren Versuchsergebnisse zeigen.

Cholesterin- und Fettsynthese.

a) Kurventabelle 1: C₂ (Essigsäure)

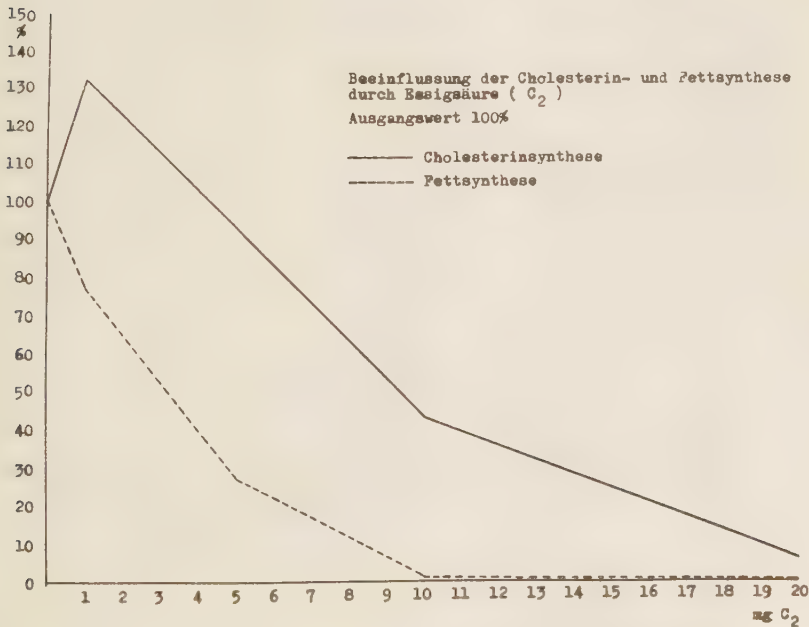
aa) Berechnungstabelle

Bezeichnung der Synthese	Ausgangs- wert	Verbleibende Cholesterin- und Fettsynthese bei Zugabe von:			
		1 mg C ₂	5 mg C ₂	10 mg C ₂	20 mg C ₂
a) Cholesterin- synthese	100 %	132 %	93 %	43 %	6 %
b) Fettsynthese	100 %	76 %	27 %	1 %	0 %

bb) Bewertungstabelle

C ₂	Cholesterinsynthese		Fettsynthese	
	Hemmung	Steigerung	Hemmung	Steigerung
1 mg	--	32 %	24 %	--
5 mg	7 %	--	73 %	--
10 mg	57 %	--	99 %	--
20 mg	94 %	--	100 %	--

Aus der Bewertungstabelle kann entnommen werden, dass nur bei vermehrter Zugabe von C₂-Säuren die Hemmung der Cholesterinsynthese erreicht wird. Den Untersuchungsverlauf der durchgeführten Versuche kann nachstehend aus der Kurve 1 entnommen werden.



b) Kurvenabelle 2: C₆ (Caprinsäure)

aa) Berechnungstabelle

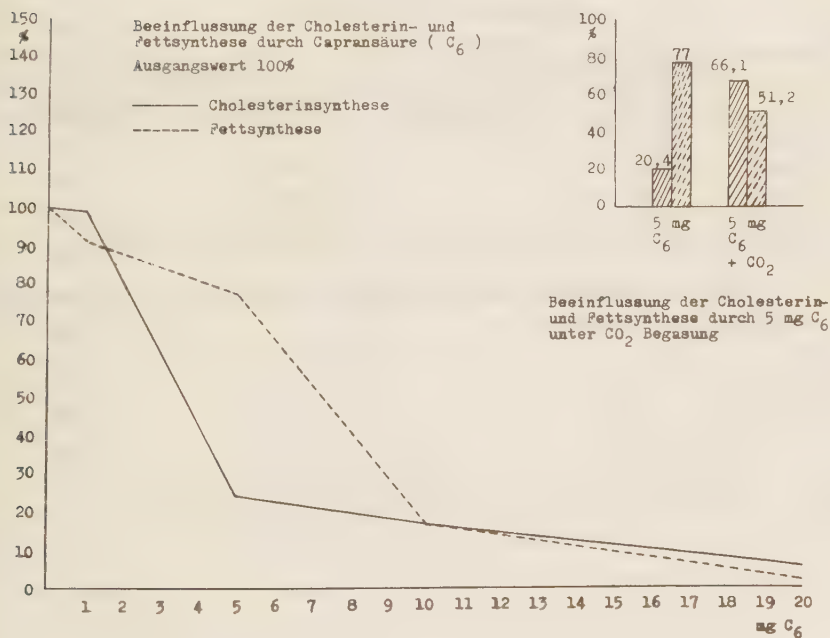
Bezeichnung der Synthese	Ausgangs- wert	Verbleibende Cholesterin- und Fettsynthese bei Zugabe von:				
		1 mg C ₆	5 mg C ₆	10 mg C ₆	20 mg C ₆	5 mg C ₆ + CO ₂
a) Cholesterin- synthese	100 %	99 %	20 %	16 %	5 %	66 %
b) Fettsynthese	100 %	91 %	77 %	17 %	2 %	51 %

bb) Bewertungstabelle

C ₆	Cholesterinsynthese		Fettsynthese	
	Hemmung	Steigerung	Hemmung	Steigerung
1 mg	1 %	--	9 %	--
5 mg	50 %	--	23 %	--
10 mg	84 %	--	83 %	--
20 mg	95 %	--	98 %	--
5 mg +CO ₂	34 %	--	49 %	--

Aus der Bewertungstabelle ist zu ersehen, dass die Hemmung der Cholesterinsynthese bei Zugabe von 5 mg C_6 80 % und bei Zugabe von 5 mg C_6 + CO_2 Begasung 34 % beträgt. Dies bedeutet, dass zusätzliche CO_2 Begasung bei 5 mg C_6 eine Minderung der Hemmung in Höhe von 46 % herbeiführt.

Bei der Fettsynthese wird dagegen durch die zusätzliche Begasung mit CO_2 bei einem Versuchsansatz mit 5 mg C_6 Zugabe einer Steigerung der Hemmung von 26 % bewirkt.



c) Kurventabelle 3: C₈ (Caprylsäure)

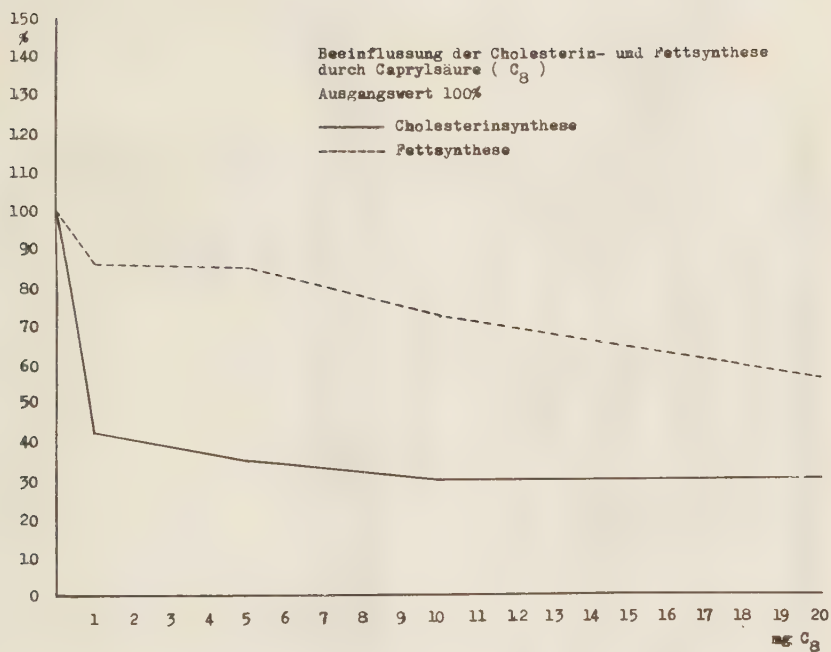
aa) Berechnungstabelle

Bezeichnung der Synthese	Ausgangs- wert	Verbleibende Cholesterin- und Fettsynthese bei Zugabe von:			
		1 mg C ₈	5 mg C ₈	10 mg C ₈	20 mg C ₈
a) Cholesterin- synthese	100 %	42 %	35 %	92 %	93 %
b) Fettsynthese	100 %	85 %	85 %	71 %	56 %

bb) Bewertungstabelle

C ₈	Cholesterinsynthese		Fettsynthese	
	Hemmung	Steigerung	Hemmung	Steigerung
1 mg	58 %	--	15 %	--
5 mg	65 %	--	15 %	--
10 mg	8 %	--	29 %	--
20 mg	7 %	--	44 %	--

Über den Verlauf der Untersuchung und des Ergebnisses gibt die nachstehende Kurve Aufschluss.



d) Kurventabelle 4: C₉ (Pelargonsäure-Nonylsäure)

aa) Berechnungstabelle

Bezeichnung der Synthese	Ausgangs- wert	Verbleibende Cholesterin- und Fettsynthese				
		5 mg C ₉	20 mg C ₉	5 mg C ₉ + 3 mg ATP	nach Zugabe von:	5 mg C ₉ + CO ₂
a) Cholesterin- synthese	100 %	40 %	5 %	32 %		40 %
b) Fettsynthese	100 %	133 %	4 %	77 %		83 %

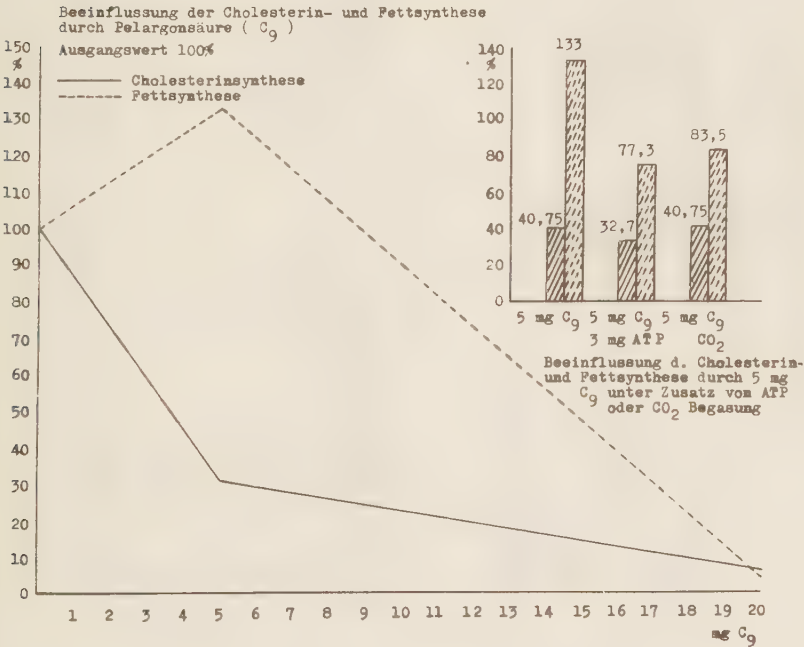
bb) Bewertungstabelle

C ₉	Cholesterinsynthese		Fettsynthese	
	Hemmung	Steigerung	Hemmung	Steigerung
5 mg	60 %	--	--	33 %
20 mg	95 %	--	96 %	--
5 mg				
+3 mg ATP	68 %	--	23 %	--
5 mg				
+CO ₂	60 %	--	17 %	--

Laut Bewertungstabelle ist zu ersehen, dass der Zusatz von 3 mg ATP zu 5 mg C₉ eine Steigerung der Hemmung der Cholesterinsynthese in Höhe von 8 % bewirkte.

Hingegen steigert die zusätzliche Begasung mit CO₂ bei einem Versuchsansatz mit 5 mg C₉ die Hemmung der Cholesterinsynthese nicht.

Bei der Fettsynthese ist die ursprüngliche Steigerung bei Verwendung von 5 mg C₉ durch Zusatz von 3 mg ATP oder CO₂ Begasung in eine Hemmung umgewandelt worden.



e) Kurventabelle 5a: C₁₀ (Caprinsäure)

aa) Berechnungstabelle

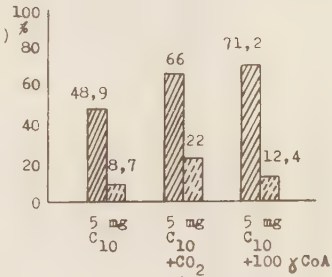
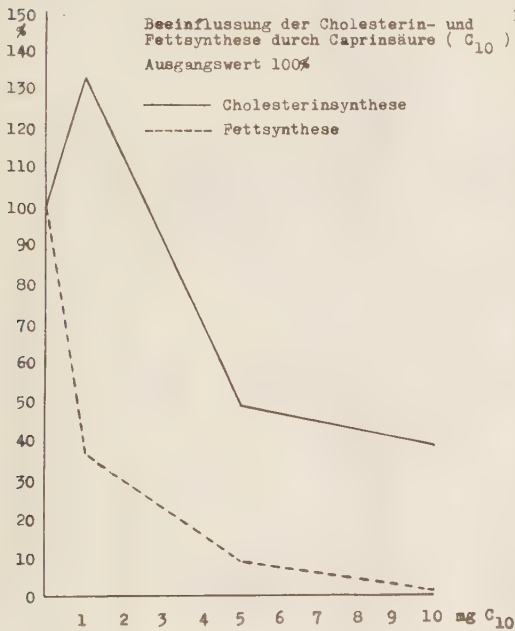
Bezeichnung der Synthese	Ausgangs- wert	Verbleibende Cholesterin und Fettsynthese					
		nach Zugabe von:					
		1 mg C ₁₀	5 mg C ₁₀	10 mg C ₁₀	5 mg C ₁₀ + CO ₂	5 mg C ₁₀ + 100 CoA	
a) Cholesterin- synthese	100 %	132 %	49 %	38 %	66 %		71 %
b) Fettsynthese	100 %	36 %	8 %	1 %	22 %		12 %

bb) Bewertungstabelle

C ₁₀	Cholesterinsynthese		Fettsynthese	
	Hemmung	Steigerung	Hemmung	Steigerung
1 mg	--	32 %	64 %	--
5 mg	51 %	--	92 %	--
10 mg	62 %	--	99 %	--
5 mg				
+CO ₂	34 %	--	78 %	--
5 mg				
+100 CoA	29 %	--	88 %	--

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass die kleinste Menge (1 mg) von C_{10} eine Steigerung innerhalb der Cholesterinsynthese verursacht.

Bei Begasung mit CO_2 bei einem Versuchsansatz von 5 mg C_{10} verbessert sich die Hemmung der Cholesterinsynthese prozentual um 23 %. Bei der Fettsynthese verringert sich die Hemmung sowohl bei CO_2 Begasung als auch bei CoA-Zusatz.



Beeinflussung der Cholesterin- und Fettsynthese durch 5 mg C_{10} unter CO_2 Begasung oder Zusatz von 100 μ CoA

e) Kurventabelle 5b: C₁₀ (Caprinsäure)

aa) Berechnungstabelle

Bezeichnung der Synthese	Ausgangs- wert	Verbleibende Cholesterin- und Fettsynthese					
		nach Zugabe von:					
		0,5 mg	C ₁₀ 1 mg	C ₁₀ 0	5 mg	C ₁₀ 10 mg	5 mg C ₁₀ + CO ₂
a) Cholesterin- synthese	100 %	163 %	104 %	40 %	29 %	164 %	
b) Fettsynthese	100 %	114 %	96 %	28 %	14 %	63 %	

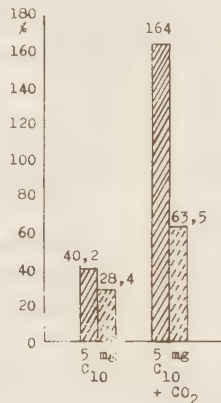
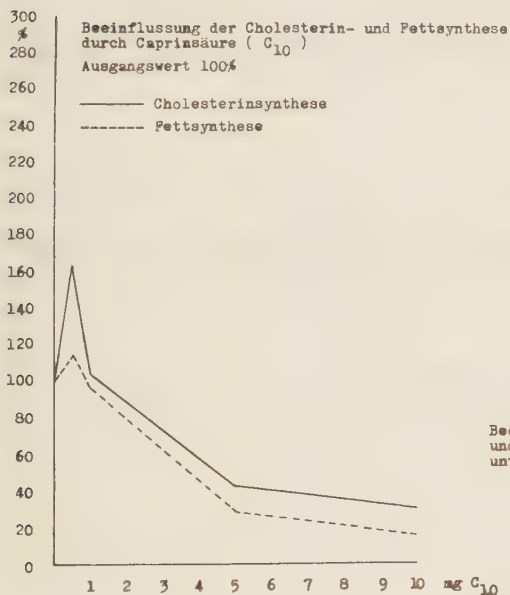
bb) Bewertungstabelle

C ₁₀	Cholesterinsynthese		Fettsynthese	
	Hemmung	Steigerung	Hemmung	Steigerung
0,5 mg	--	63 %	--	14 %
1 mg	--	5 %	4 %	--
5 mg	60 %	--	72 %	--
10 mg	71 %	--	86 %	--
5 mg + CO ₂	--	64 %	37 %	--

Die nebenstehende Bewertungstabelle ergibt, dass die kleinen Mengen von C_{10} (0,5 bis 1 mg) eine Steigerung der Cholesterinsynthese in der Leber herbeiführen.

Ebenso bewirkt 0,5 mg von C_{10} eine Steigerung der Fettsynthese, die sich durch vermehrte Zugabe von C_{10} in Hemmung umwandelt.

Die Hemmung der Cholesterin- und Fettsynthese, die durch 5 mg C_{10} zu bewirken ist, wurde durch Begasung mit CO_2 bei einem Versuchsansatz mit 5 mg C_{10} soweit vermindert, dass die Cholesterinsynthese sich in eine Steigerung verwandelte.



Beeinflussung der Cholesterin- und Fettsynthese durch 5 mg C_{10} unter CO_2 Begasung

f) Kurventabelle 6: C₁₁ (Undecylsäure)

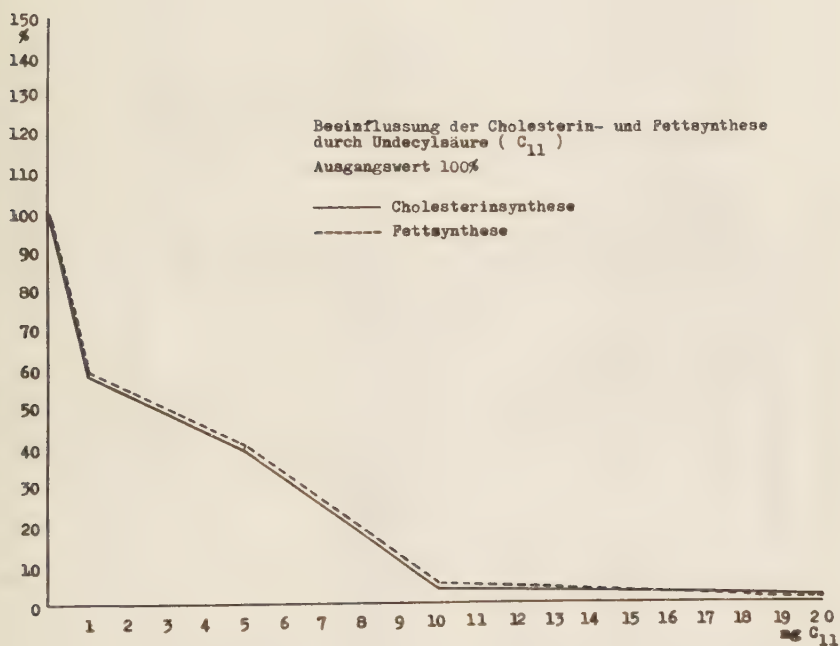
aa) Berechnungstabelle

Bezeichnung der Synthese	Ausgangs- wert	Verbleibende Cholesterin- und Fettsynthese nach Zugabe von:			
		1 mg C ₁₁	5 mg C ₁₁	10 mg C ₁₁	20 mg C ₁₁
a) Cholesterin- synthese	100 %	59 %	39 %	3 %	1 %
b) Fettsynthese	100 %	59 %	40 %	5 %	1 %

bb) Bewertungstabelle

C ₁₁	Cholesterinsynthese		Fettsynthese	
	Hemmung	Steigerung	Hemmung	Steigerung
1 mg	41 %	--	41 %	--
5 mg	61 %	--	60 %	--
10 mg	97 %	--	95 %	--
20 mg	99 %	--	99 %	--

Aus dieser Bewertungstabelle ist zu entnehmen, dass diese durchgeführten Versuche das beste Hemmungsergebnis sowohl bei Cholesterin- als auch Fettsynthese erbrachten.



g) Kurventabelle 7: C₁₂ (Laurinsäure)

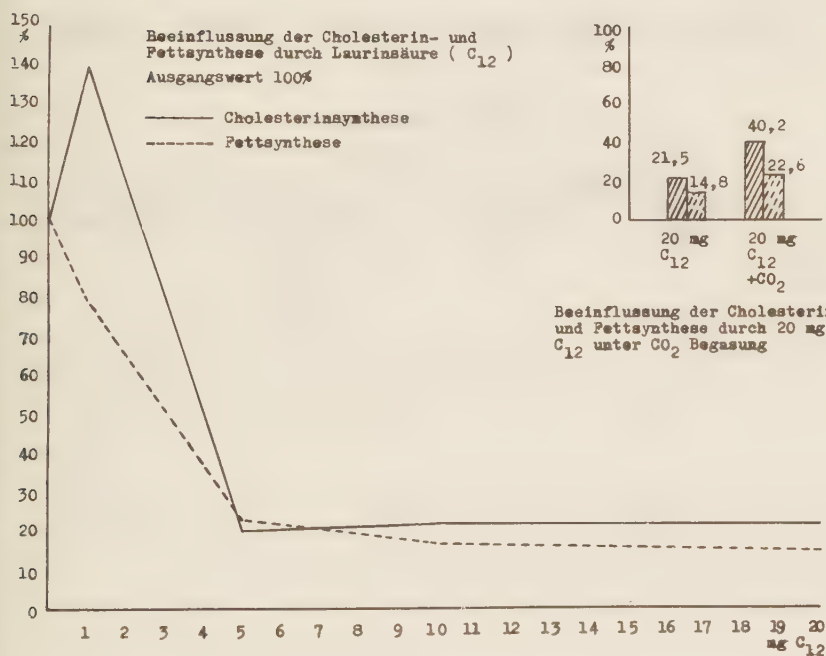
aa) Berechnungstabelle

Bezeichnung der Synthese	Ausgangs- wert	Verbleibende Cholesterin- und Fettsynthese					
		nach Zugabe von:					
		1 mg C ₁₂	5 mg C ₁₂	10 mg C ₁₂	20 mg C ₁₂	20 mg C ₁₂ + CO ₂	
a) Cholesterin- synthese	100 %	138 %	20 %	21 %	21 %	40 %	
b) Fettsynthese	100 %	78 %	23 %	16 %	15 %	22 %	

bb) Bewertungstabelle

C ₁₂	Cholesterinsynthese		Fettsynthese	
	Hemmung	Steigerung	Hemmung	Steigerung
1 mg	--	38 %	22 %	--
5 mg	80 %	--	77 %	--
10 mg	79 %	--	84 %	--
20 mg	79 %	--	85 %	--
20 mg + CO ₂	60 %	--	78 %	--

Hier bewirken die kleinen Mengen von C_{12} (1 mg) eine Steigerung der Cholesterinsynthese in der Leber. Durch Begasung mit CO_2 bei einem Versuchsansatz mit 20 mg C_{12} findet eine Verminderung innerhalb der Cholesterin- und Fettsynthese statt.



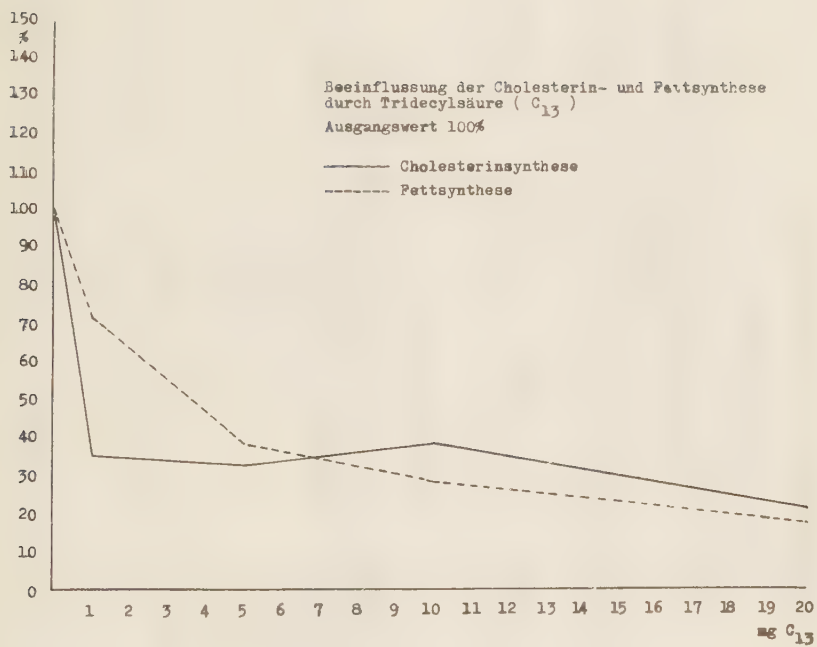
Kurventabelle 8: C₁₃ (Tridecylsäure)

aa) Berechnungstabelle

Bezeichnung der Synthese	Ausgangs- wert	Verbleibende Cholesterin- und Fettsynthese nach Zugabe von:			
		1 mg C ₁₃	5 mg C ₁₃	10 mg C ₁₃	20 mg C ₁₃
a) Cholesterin- synthese	100 %	35 %	32 %	37 %	20 %
b) Fettsynthese	100 %	71 %	37 %	27 %	16 %

bb) Bewertungstabelle

C ₁₃	Cholesterinsynthese		Fettsynthese	
	Hemmung	Steigerung	Hemmung	Steigerung
1 mg	65 %	--	29 %	--
5 mg	68 %	--	63 %	--
10 mg	63 %	--	73 %	--
20 mg	80 %	--	84 %	--



i) Kurventabelle 9: C₁₆ (Palmitinsäure)

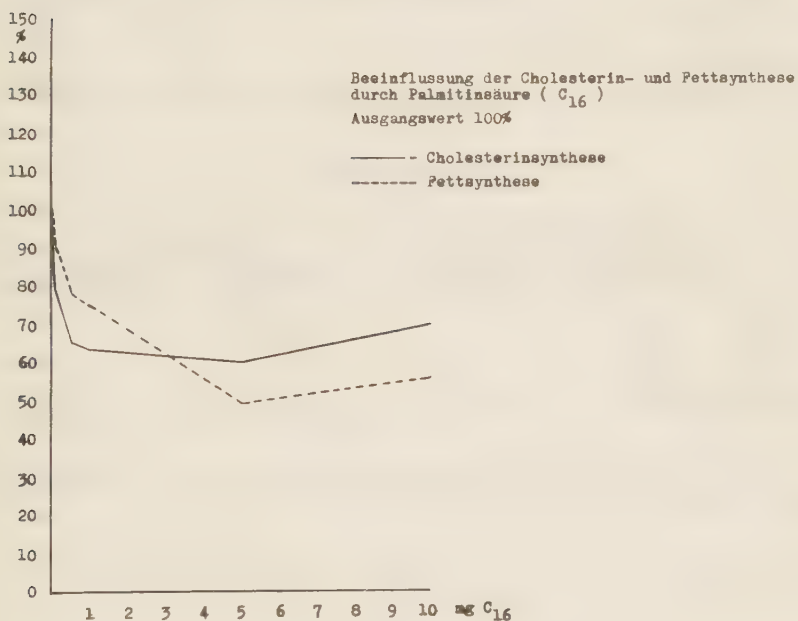
aa) Berechnungstabelle

Bezeichnung der Synthese	Ausgangs- wert	Verbleibende Cholesterin- und Fettsynthese nach Zugabe von:				
		0,1 mg C ₁₆	0,5 mg C ₁₆	1 mg C ₁₆	5 mg C ₁₆	10 mg C ₁₆
a) Cholesterin- synthese	100 %	79 %	65 %	63 %	60 %	70 %
b) Fettsynthese	100 %	91 %	78 %	75 %	49 %	56 %

bb) Bewertungstabelle

C ₁₆	Cholesterinsynthese		Fettsynthese	
	Hemmung	Steigerung	Hemmung	Steigerung
0,1 mg	21 %	--	9 %	--
0,5 mg	35 %	--	22 %	--
1 mg	37 %	--	25 %	--
5 mg	40 %	--	51 %	--
10 mg	30 %	--	44 %	--

Hier zu ersehen, dass Zugabe von 0,5 mg, 1 mg und 5 mg C₁₆ die Cholesterinsynthese stärker hemmen als 10 mg. Ausserdem wird die Fettsynthese durch 5 mg C₁₆ stärker gehemmt als bei 10 mg.



k) Kurventabelle 10: C₁₇ (Margarinesäure)

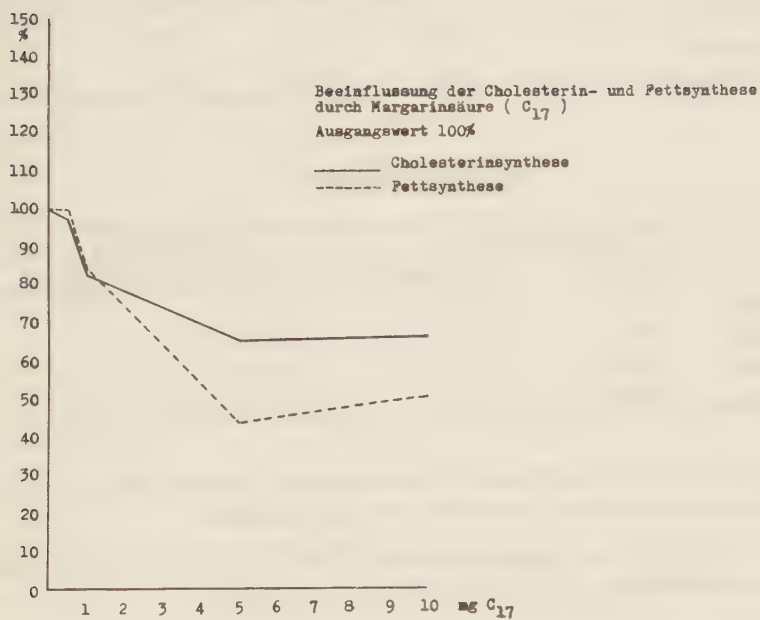
aa) Berechnungstabelle

Bezeichnung der Synthese	Ausgangs- wert	Verbleibende Cholesterin- und Fettsynthese nach Zugabe von:			
		0,5 mg C ₁₇	1 mg C ₁₇	5 mg C ₁₇	10 mg C ₁₇
a) Cholesterin- synthese	100 %	97 %	84 %	65 %	66 %
b) Fettsynthese	100 %	99 %	82 %	43 %	50 %

bb) Bewertungstabelle

C ₁₇	Cholesterinsynthese		Fettsynthese	
	Hemmung	Steigerung	Hemmung	Steigerung
0,5 mg	3 %	--	1 %	--
1 mg	16 %	--	18 %	--
5 mg	35 %	--	57 %	--
10 mg	34 %	--	50 %	--

Die Cholesterin- und Fettsynthese wird durch 5 mg C₁₇ stärker gehemmt als durch 10 mg.



1) Kurventabelle 11: C₁₈ (Stearinsäure)

aa) Berechnungstabelle

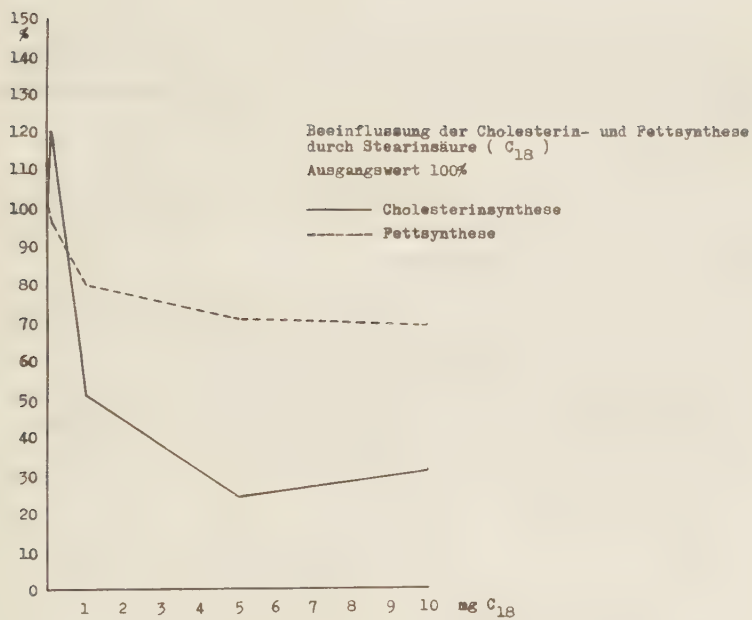
Bezeichnung der Synthese	Ausgangs- wert	Verbleibende Cholesterin- und Fettsynthese nach Zugabe von:			
		0,1 mg C ₁₈	1 mg C ₁₈	5 mg C ₁₈	10 mg C ₁₈
a) Cholesterin- synthese	100 %	120 %	51 %	24 %	31 %
b) Fettsynthese	100 %	96 %	80 %	71 %	69 %

bb) Bewertungstabelle

C ₁₈	Cholesterinsynthese		Fettsynthese	
	Hemmung	Steigerung	Hemmung	Steigerung
0,1 mg	--	20 %	4 %	--
1 mg	49 %	--	20 %	--
5 mg	70 %	--	29 %	--
10 mg	69 %	--	31 %	--

Aus der Bewertungstabelle ist zu entnehmen, dass Zugabe von 0,1 mg C₁₈ eine Steigerung der Cholesterinsynthese herbeiführt.

Weiterhin ist zu ersehen, dass durch 5 mg C₁₈ die Cholesterin- und Fettsynthese stärker gehemmt wird als durch 10 mg.



Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wurde über die Beeinflussung der Cholesterin- und Fettsynthese in einem fettsynthetisierenden Enzymsystem aus Taubenleber durch Zugabe verschiedener gesättigter Fettsäuren von C_2 bis C_{20} geschrieben.

Die Versuche zeigten, dass die Säuren mittlerer Kettenlänge (C_6 bis C_{13}) eine hemmende Wirkung auf die Cholesterin- und Fettsynthese haben. Die stärkste Hemmung wurde mit C_{11} = Undecylsäure erzielt. Auffallend ist, dass oftmals kleine Mengen der Säure (0,1 mg) eine Steigerung bewirken.

Durch Begasung der Versuchsansätze, die durch Zugabe von Fettsäuren gehemmt wurde, mit CO_2 , wird die prozentuale Hemmung der Cholesterin- und Fettsynthese vermindert.

Der Zusatz von 100 γ CoA bewirkte bei dem Versuchsansatz mit C_{10} eine Steigerung der Cholesterin- und Fettsynthese.

Durch Zusatz von 3 mg ATP bei einem Versuchsansatz mit C_9 konnte dagegen festgestellt werden, dass diese Zugabe eine steigernde Hemmung für die beiden Synthesen zur Folge hatte.

L I T E R A T U R

1. Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, Stoffwechsel der Steroide, 2. Auflage, 1957
2. Ernst Schmitz, Lehrbuch der che. Physiologie, 1958, 53
3. Paul Karrer, Lehrbuch der organischen Chemie, 10. /11. Auflage, 1950, 777
4. Hinsberg-Lang, medizinische Chemie, 2. Auflage, 1952, 251-267
5. L. Gattermann, die Praxis des organischen Chemikers, 24. Auflage, 1936, 406
6. Müller, J. A.: J. A.: J. Biol. Chem. 22, 1 (1915)
7. K.D. Voigt und E.J. Klemm, Medizin und Ernährung, 1. Jahrgang, Nr. 12, Dez. 1960
8. V. H. Schön und N. Henning, Untersuchungen zur Regulation des Cholesterin-Stoffwechsels, MMW 31, 31. Juli 1959, 1385
9. Boughton und V. R. Wheatley, Biochem. J. 73, 144 (1959)
10. Rittenburg, D., Schoenheimer, R.: J. Biol. Chem. 121, 235, 37
11. Ruzicka, L.: The isoprene rule and the biogenesis of terpenic compounds Experientia 9/357, 53
12. Prof. Dr. P. Karlson, Biochemie, XIV, Kapitel, 188-190
13. Wilhelm Trendelenburg und Erich Schütz: Lehrbuch der Physiologie, der intermediären Stoffwechsel von Konrad Lang, 295
14. Tchen, T. T. und Bloch, J. Biol. Chem. 226, 921 (1957)
on the conservation of Squalene to Cholesterol in vitro.
15. Clayton, R., Bloch, K.: The biological conservation of Lanosterol to Cholesterol, J. Biol. Chem. 218, 319, 56
16. Olson, J. A. M. Lindberg und K. Bloch: On the demethylation of Lanosterol to Cholesterol, J. Biol. Chem. 224, 175 (1957)
17. Bucher, N. L. R., McGarrah, K.: The biosynthesis of Cholesterol from Acetat- 1-C^{14} by cellular fractions of rat liver, J. Biol. Chem. 222, 1, 56
18. H. Hilz, Biochemische Untersuchungen zum Arterioskleroseproblem

19. José M. Linzasoro, R. Hill, Francois Chevalier and I.L. Chaikoff:
Regulation of Cholesterol synthesis in the liver: the influence of dietary
fats. J. of Exper. Med. 107, 813-820 (1958)
20. MMW 102. Jahrgang Heft 40. W. Ries: Die Leber bei Gelbsüchtigen.
21. K. Lang: Der intermediäre Stoffwechsel Berlin 52
22. DMW 85, Herz, 1960, S. 1926, Nahrungsfett und Herzinfarkt; H. Glatzel.
23. Gallesau Salze und Fettstoffwechsel Kobayashi, 2. Hiroshima J. Med.
Sc. 3, 307 (1955)
24. Gardner I. A., F. W. Fox, Proc. roy. Soc. B 92 (1921), 358
25. J. of Biol. Chem. 217, 757-764 (1955) I. Lyon, R. P. Geyer and Linda D.
Marshall: Further studies in fatty acid metabolism and hepatic lipoge-
nesis.
26. Med. Klinik, 55. Jhrg. 1960, Nr. 17, Hemmung der Synthese von Fetts.
u. Ch. in der Leber in vitro m. Senkung des Ch-gehalts des menschi-
chen Serums durch NA von Vera v. Brand u. W. Seitz.
27. Hegsted D. M., Anna Gotzis, Frederick J. Stare and Jane Worcester:
Interrelations between the kind and amount of dietary fat dietary cho-
lesterol in experimental hypercholesterolemia. Amer. J. clin. Nutr. 7,
5-12, 1959.
28. Henning, N. und Schön H.: Untersuchungen zur diätischen Therapie
mit polyensäurereichen Ölen, Fetten, Seifen, Anstrichmitteln 61
(1959) : 1207
29. Sund: Der Einfluss des Palmitins und einiger unges. FS. auf die Ch-syn-
these in vitro, Inaug. Diss. München 1960
30. Bucher, N. L. R. McGarrah, K.: The biosynthesis, of Cholesterol from
Acetat-1-C¹⁴ by cellular fractions of rat liver; J. biol. Chem. 222, 1,
56
31. Brady R. O. und Gurin S.: J. biol. Chem. vol. 189, 51, N. L. R. 371-77
32. Franz, I. D., Schneider, H. S. Hinkelmann, B. T.:
Suppression of Hepatic Cholesterol Synthesis in the Rat by Cholesterol
Feeding. J. Biol. Chem. 206, 465-469, 1954
33. S. R. Lerner, L. L. Chaikoff, Dauben; Proc. Soc. Exper. Biol. Med. Vol.
70, 364 (1949)
34. Woschée u. Hartmann: Beeinflussung der Fettsynthesen in der Leber
52 durch gesättigte Säuren von C₂-C₂₀ Dissertation 1962

L E B E N S L A U F

Am 4. März 1935 wurde ich als viertes Kind des Kaufmanns Mehdi Eskandari und seiner Ehefrau Chatun geb. Wafaj in Teheran geboren.

Dort besuchte ich von 1942 bis 1949 die Volksschule und anschließend das Gymnasium zu Teheran. Im Mai 1956 legte ich die Reifeprüfung am Gymnasium zu Teheran ab.

Im Wintersemester 1956/57 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München und bestand dort im Wintersemester 1961/62 die Approbationsprüfung.

Unter Leitung von Herrn Professor Dr. W. Seitz fertigte ich im Isotopenlabor der Universitätspoliklinik München meine Doktorarbeit an.

